

361  
3

**PAT-NO:** JP403223671A  
**DOCUMENT-IDENTIFIER:** JP 03223671 A  
**TITLE:** AIR BUBBLE MIXING DETECTOR OF LIQUID CHROMATOGRAPHY  
**PUBN-DATE:** October 2, 1991

**INVENTOR-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
SAKAMOTO, SUMIAKI	
NAKAHARA, YASUHIRO	
NOMURA, MASAKI	
IMADA, FUMIHIRO	

**ASSIGNEE-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
TOSOH CORP N/A	

**APPL-NO:** JP02019580  
**APPL-DATE:** January 30, 1990

**INT-CL (IPC):** G01N030/24 , G01N021/41 , G01N021/84 , G01N030/26

**US-CL-CURRENT:** 73/19.1

**ABSTRACT:**

**PURPOSE:** To enhance operating efficiency by providing a counter counting the length of the output time from an optical detection means at the time of the detection of air bubbles at every unit time and a judging means comparing the count value of the counter with a predetermined value to judge the mixing amount of air bubbles.

**CONSTITUTION:** The signal of a photodetector 4 is sent to a signal counter circuit 5 and a signal measuring circuit 6 and the amount of air bubbles passing through piping 1 is detected by the circuits 5, 6. That is, in this case, the signal counter circuit 5 counts the output of the photodetector 4 at every unit time (sampling time), for example, on the basis of the signal from a timer circuit 8 setting a sampling time and this count value is compared with a preset threshold value to output a signal when the count value exceeds the threshold value. Since the set value of the detected amount of air bubbles can be selected at request in this case, efficient operation is performed.

**COPYRIGHT:** (C)1991,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-223671

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)10月2日

G 01 N 30/24  
21/41  
21/84  
30/26

J 7621-2G  
Z 7529-2G  
Z 2107-2G  
L 7621-2G

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全8頁)

⑭ 発明の名称 液体クロマトグラフィー装置の気泡混入検出装置

⑰ 特 願 平2-19580

⑱ 出 願 平2(1990)1月30日

⑲ 発 明 者	坂 本	澄 昭	山口県防府市大字牟礼字中河原3013-13
⑲ 発 明 者	中 原	康 博	山口県熊毛郡田布施町大字下田布施2373-1
⑲ 発 明 者	野 村	正 樹	山口県新南陽市大字富田2575
⑲ 発 明 者	今 田	文 博	山口県新南陽市大神1丁目8-15
⑲ 出 願 人	東 ソ ー 株 式 会 社		山口県新南陽市開成町4560番地
⑲ 代 理 人	弁理士 本 多 小 平		外4名

明 細 書

1. 発明の名称

液体クロマトグラフィー装置の気泡混入検出装置

2. 特許請求の範囲

1. 液体クロマトグラフィーのカラムに液を供給する配管内を気泡が通過したことを検知して気泡検知信号を電気的的信号として出力する検知手段と、この検知手段からの単位時間当りにおける出力回数が予め定めた値を上回った時に出力信号を発する第1の気泡混入判定手段と、検知手段からの出力信号が予め定めた一定時間以上連続した時に出力信号を発する第2の気泡混入判定手段と、これら第1及び第2の気泡混入判定手段からの出力信号により動作する論理和回路とを有することを特徴とする液体クロマトグラフィー装置の気泡混入検出装置。

2. 液体クロマトグラフィーのカラムに液を供

給する配管の途中に設けられた透光性筒部と、投光器から前記透光性筒部内を通し受光器に受光される光の透過又は遮断により気泡の通過を検知して気泡検知信号を出力する光学的検知手段と、気泡検知時における前記光学的検知手段からの出力時間の長さを単位時間毎に計数する計数器と、この計数器の計数値を予め定めた値と比較することにより気泡の混入量を判定する判定手段とを備えたことを特徴とする液体クロマトグラフィー装置の気泡混入検出装置。

3. 請求項2において、光学的検知手段の投光器が、パルス発光型であることを特徴とする液体クロマトグラフィー装置の気泡混入検出装置。

4. 請求項2において、光学的検知手段の投光器が連続発光型であり、計数器は、受光器からの気泡検知信号を微小時間毎のパルスとして積算するものであることを特徴とする液体クロマトグラフィー装置の気泡混入検出装置。

置。

5. 請求項1ないし3のいずれかの気泡混入検出装置が、液体クロマトグラフィー装置の送液配管系に設けた送液ポンプよりも上流側に配置されていることを特徴とする液体クロマトグラフィー装置。
6. 請求項5において、気泡混入検出装置が、送液ポンプ上流位置で切換弁を介し分岐された配管系の試料液側配管の途中及び／又は溶離液側配管の途中に設けられていることを特徴とする液体クロマトグラフィー装置。
7. 請求項5において、気泡混入検出装置が、送液ポンプ上流位置で複数の切換弁を介し分岐されて複数の溶離液タンクに接続されている各溶離液配管の途中に設けられていることを特徴とする液体クロマトグラフィー装置。

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、液体クロマトグラフィー装置、およびこれに用いる気泡混入検出装置に関し、詳

止する目的で保護装置を設ける場合が多い。

このようなカラムへの気泡導入を防止するために用いられている従来の保護装置は、例えば浮子式、超音波式、電気伝導度式、静電容量式、透過光学式等々のセンサを用いて、例えばカラムに送液する液の貯留槽内の液面レベル(気液界面)を検出する方法が採用されている。すなわちカラムへの気泡導入の代表的なケースである所謂「液切れ」に起因して試料や溶離液に代って気相が導入されることがあるので、この問題を、上記センサで液面レベルを検知してこれを気相混入の危険信号として認識し、これに基づいて液体クロマトグラフィー装置の稼働を自動停止させたり、あるいは装置保護のための関連機器を作動制御する信号として利用することで回避するようにしている。

(発明が解決しようとする課題)

しかし上記カラムやこれに液を供給・排出する送液配管等によって構成される液体クロマトグラフィー装置においては、カラムへの気泡導

入は分離、分析の操作において液体クロマトグラフィー装置のカラムに気泡が混入することで分離性能が低下することを防止するために用いられる気泡混入検出装置、およびこれを備えた液体クロマトグラフィー装置に関するものである。

(従来の技術)

一般に液体クロマトグラフィーを用いた分離、分析のための操作においては、分離剤を充填した分離筒(以下「カラム」という)に対しポンプや注射器等を用いて試料を導入し、その後、ポンプにより溶離液をカラムに送液して必要な物質の分離回収を行なうという操作が行なわれる。

ところでこのような操作においては、試料や溶離液の送液の際に、あるいは送液される液に伴って発生した気泡がカラム内に導入されると、装置の分離性能が著しく低下するという問題がある。そこで、液体クロマトグラフィー装置では、このようなカラムへの気体の導入を防

入は上述した「液切れ」に原因するばかりでなく、試料や溶離液の発泡に起因する気相発生の問題や、湿度変化、ポンプ吸引による減圧などに起因した液中での溶解度変化による気泡、気体粒子の発生等の問題もあるため、単に容器等の液面レベルをモニターする等の従来方法では液体クロマトグラフィー装置の保護が十分達成されない場合がある。

この問題に対処する一方法として、使用する試料、溶離液を加熱、超音波処理等により予め十分脱気を行っておく手段が講じられる。しかしながらこのような前処理を行うと、不安定な試料や溶離液では分解が生じたり、特にタンパク質などを試料として用いる場合は生理的活性を失うなどの変性が起こる。これらのため、前処理操作が内容的に、あるいは時間的に制約を受けるケースが少なくない。さらにプロセスが工業的規模になると、その処理労力も膨大なものになってしまうという問題もある。

その他の方法としては、例えばカラム上流の

配管中における気泡の存在を検知するセンサを設けることが考えられる。

しかし本発明者の研究によれば、このような配管途中の気泡混入を検知するセンサを用いた方法を液体クロマトグラフィー装置の保護の目的に単に適用したのでは、本来装置保護に必要な場合だけでなく、装置の過剰な保護となって操作能率の低下、特に工業的な規模での生産性を著しく低下させてしまうという問題があることが知見された。

これは、カラムに供給される液中の気泡は液体と混相状態でカラム内に導入されるのであるが、カラム系内には有圧であって圧力が高いほど伴われる気泡あるいは気体粒子は再度溶解する。そしてこのような溶解状態ではカラムの分離性能を劣化させることがなく、このような分離性能に影響しない範囲量の気泡等の存在が検知された場合、すなわち止める必要がない場合にも装置の稼働を停止させてしまう結果となるからである。

た一定時間以上連続した時に出力信号を発する第2の気泡混入判定手段と、これら第1及び第2の気泡混入判定手段からの出力信号により動作する論理回路とを有する構成をなすところにある。

上記配管内を通過する気泡を検知する手段は、気泡の通過によってもたらされる相的变化を電気的、光学的等の変化として検知できるものであればその検出原理や方式は特に限定されるものではないが、上記気泡は一般に比較的細い管が用いられる上記配管内を液と分離して通過するものであり、したがってこれを検知する手段は、一般的には配管に設けた透明管部分を挟んで投光手段と受光手段を配置し、気泡通過時の屈折率あるいは透過量変動により受光手段に光信号が入力される（あるいは常時の入力が入力される）ことで気泡通過を検知する非接触方式のものが特に好ましく採用される。

このような光学的検知手段としては、例えば投光器自体をパルス発光型として、受光器で受

本発明はこのような知見に基づいてなされたものであり、単に配管途中における気泡の存在検知だけでなく、カラム分離性能に影響しない程度の範囲量の気泡等が検知された場合は除き、カラムの分離性能を低下させてしまう気泡あるいは気体粒子の配管中の存在を区分して検出することで、カラムの分離性能の低下を招くことなく装置の高い稼働効率を確保することに有効な液体クロマトグラフィー装置の気泡混入検出装置を提供するところにある。

(課題を解決するための手段及び作用)

上記した目的を実現するための本発明よりなる液体クロマトグラフィー装置の気泡混入検出装置の特徴は、液体クロマトグラフィーのカラムに液を供給する配管内を気泡が通過したことを検知して気泡検知信号を電気的信号として出力する検知手段と、この検知手段からの単位時間当りにおける出力回数が予め定めた値を上回った時に出力信号を発する第1の気泡混入判定手段と、検知手段からの出力信号が予め定め

光したパルス数を計数する方式や、投光器は連続発光型として、計数器において、受光器から入力される連続した気泡検知信号の時間長さを計数する方式のものを例示することができる。連続受光した気泡検知信号の計数としては、微小時間のサンプリング時間毎に受光有無を調べてその受光検知回数を積算する回路構成のものを例示することができる。

このような光学的な気泡混入検出装置として代表的には、液体クロマトグラフィーのカラムに液を供給する配管の途中に設けられた透光性筒部と、投光器から前記透光性筒部内を通し受光器に受光される光の透過又は遮断により気泡の通過を検知して気泡検知信号を出力する光学的検知手段と、気泡検知時における前記光学的検知手段からの出力時間の長さを単位時間毎に計数する計数器と、この計数器の計数値を予め定めた値と比較することにより気泡の混入量を判定する判定手段とを備えた構成のものを例示することができる。

また検出気泡量は、装置の稼働条件等に応じて判定条件が設定変更できるように設けておくことが好ましい。具体的には、液体クロマトグラフィー装置においては使用するカラムサイズ、溶離液、操作圧力、温度などが多様であり、カラムサイズが異なれば必然的に許容される気泡の量が変わり、溶離液の種類あるいはその組成または操作圧力、温度によって気体の溶解度が違ってくるからである。したがって、これらの場合に対応して、気泡の異常混入として装置の稼働を停止させる等の対策を行うレベルが設定できることが必要である。

また、液体クロマトグラフィー操作は平衡化（準備）工程、試料注入工程、分離工程、洗淨・再生工程など複数の工程から成り立っており、使用する溶離液あるいはその組成は工程毎に異なることが多々あるので、工程毎に上述した判定条件が設定できることは更に好ましい。

一方、非接触式の光学的検知手段においては室内光や外光等で気泡以外のものを気泡として

検知する影響が考えられるので、例えば受光器は一定光量の受光時にのみ、これを気泡検知として出力を発するようにすることも好ましい。

本発明は前記の構成をなすことによって、単位時間に配管を通過する気泡の数あるいは大きさから、カラムに導入される気体量を実質的に計測することができ、これによって配管に含まれることがある気体の形状等にかかわらず、カラムの分離性能の低下をきたす気泡量の多い場合を選択して検出することができ、この検出情報に基づいて液体クロマトグラフィー装置の分離性能低下をきたす場合に、装置の稼働を停止する等に利用できる。

上記のような気泡混入検出装置は、液体クロマトグラフィー装置の送液配管系に設けた送液ポンプよりも上流側、特に送液ポンプ上流位置で切換弁を介し分岐された配管系の途中に配置されることによって好適に液体クロマトグラフィー装置を構成することができる。すなわち分岐された一方の配管系からの送液を終了した後

に、分岐された他方の配管系からの送液に切換るように装置を操作する場合、上記一方の配管系の途中に上記気泡混入検出装置を配置しておくことで、送液の切換バルブの切換時期を時間及び流量を管理することなく自動的に決めることができるからである。

これは、カラムへの気泡混入を防ぐという目的からは、第6図で示しているように気泡混入検出装置21をカラム20直前に配置することが理想的な配置として考えられるところであるが、このようにして気泡混入装置21をカラム20直前に配置すると、気泡の異常混入が検知された場合には配管中の気泡を取除くために送液ポンプ22を停止し、適当な処置を行うことが必要になる。しかしこのような操作では、工業的な規模で特定物質の回収等を行なう場合、特に、工程管理上煩雑でまた生産効率の低下をきたす。なお25は回収器、26は回収タンク、27は切換バルブである。

これに対し上記のように切換バルブの上流に

気泡混入検出装置を配置すれば、装置の運転を中断することなく一連の操作を継続して行なうことが可能となる。

上記の気泡混入検出装置を送液ポンプ上流位置で切換弁を介し分岐された配管系の途中に設けた液体クロマトグラフィー装置は、例えば大量の溶離液をカラムに通液するために同一溶離液の複数のタンクを順次に切換て送液を行なう場合や、試料液を試料液タンクからタンク内容全量送液した後、自動的に続いて流すべき溶離液を送液するような工業的な規模で実施される液体クロマトグラフィー装置において特に有用性が高いものである。

なお試料導入のために六方バルブ等（周知の六方バルブや特開昭60-149973号に記載の液注入装置等、以下単に「六方バルブ」という）を用いて送液流路の途中の経路を切換え、これにより試料液を送液配管の途中に導入する方式の液体クロマトグラフィー装置の場合には、六方バルブを送液ポンプとカラムの間に介設するこ

とができ、この六方バルブの試料液ループに試料液を導入する配管の途中に上記気泡混入検出装置を設けることにより、接続されたタンク内の試料が無くなるまで（気泡を検出するまで）、分離操作を自動的に繰り返し制御が行える。

#### (実施例)

以下本発明を図面に示す実施例に基づいて説明する。

##### 実施例1

第1図は本発明の実施例1の概要を示した図であり、図において1は液体クロマトグラフィー装置のカラム（図示せず）に液を供給する配管であり、この配管の途中には透明材料で管壁が構成された部分（セル2）を設け、このセル2の両側に発光器3と受光器4とを対向配置して気相と液相の屈折率の相違により気泡の通過を検出できるようにしている。発光器として連続投光機能を有するものを用いているが、短パルス投光機能をもつものも適用できる。この場

て、順次新しい受光器4の出力の計数を行なう。

また信号メジャー回路6は、受光器4から入力される信号の継続時間を計数する不図示のタイマー回路と、このタイマー回路により計数した時間と予め設定してある閾値と比較することにより、計数時間が閾値を超えている場合に信号を出力するようになっている。なお受光器4からの信号がオフとなった場合にはタイマー回路はリセットされる。

7はオア回路（論理和回路）であり、上記信号カウンタ回路5と信号メジャー回路6からの信号を入力として、これらの少なくともいずれかの信号が入力された場合に出力を生じ、アンド回路10を介して気泡混入検出信号を出力するようになっている。なお本例においては、アンド回路10のもう一方の入力として出力時間調整器9からの信号が与えられており、これによりアンド回路から出力する信号の出力時間長さを調整できるようにしているが、このような出力

合、投光と受光とは同期されていることが望ましい。すなわち本例では、配管内を液体のみが流れている通常時は発光器3からの光が第2図(b)に示すように屈折して受光器4に入力されないようにし、他方気泡が配管内を通過する場合には第2図(a)に示すように発光器3からの光が受光器4に入力されるように設けている。

そして上記受光器4の信号は、信号カウンタ回路5と信号メジャー回路6に送られて、これらにより配管1内を通過する気泡の量を検出するようにしている。すなわち本例の信号カウンタ回路5は、例えばサンプリングタイムを設定したタイマー回路8からの信号により不図示のカウンタ回路が当該単位時間（サンプリングタイム）毎の受光器4の出力を計数し、この計数値を予め設定してある閾値と比較することにより、計数値が閾値を超えている場合に信号を出力するようになっている。上記カウンタ回路はサンプリングタイム毎に自動的にリセットされ

時間調整器9は省略してもよい。

上記によって出力されたアンド回路10からの気泡混入検出信号は、例えば液体クロマトグラフィー装置の稼働を停止させる制御装置や関連機器の制御信号として利用できる他、操作者等への警告を発する信号として利用することもできる。

##### 実施例2

第3図は気泡混入検出装置を備えた本発明の液体クロマトグラフィー装置の一例を示したものであり、カラム30に液を送る送液ポンプ32の上流を切換バルブ37を介して分岐させ、これらを同一溶離液の複数のタンク34、34に接続させた場合の例を示している。そして本例では上記分岐された配管の一方（溶離液の送液順序としては一番目）の配管の途中に気泡混入検出装置31を設けている。

このような構成を有する液体クロマトグラフィー装置によれば、気泡混入検出装置31で気泡の異常混入が検知された場合には、切換バル

ブ37を直ちに切換えることでカラム30への気泡導入を防止し、したがって装置の運転を停止することなく自動的に連続して二つの溶離液タンクから大量の溶離液の送液ができる効果がある。もちろん二番目のタンクを補助(予備)的手段として用いることもできる。

#### 実施例3

第4図に示される本例は、溶離液タンクの一方を試料液タンク33に変更した以外は実施例2と実質的に同様の構成をなしている。

このような構成によれば、試料液の送液に続いて溶離液の送液を自動的に行うことができ、特に工業的な装置では、試料液の量は各回プロセス毎に一定しない場合が多く、かかる場合に試料液送液の終了から溶離液送液に自動的に移行する操作の管理は極めて難しい。

しかし本例の装置によれば、試料液の送液終了は気泡混入検出装置31によって確実に検知でき、これにより切換バルブ37を切換え動作できるので、試料液量が毎回変動するようなプロセ

スの自動化が容易に行なえるという効果がある。

#### 実施例4

第5図で示される本例は、カラム40と送液ポンプ42の間に六方バルブ43を設け、この六方バルブ43の試料液ループ44に試料を導入するためのサンプルポンプ46と試料液タンク45の間の配管に気泡混入検出装置41を設けた例を示している。上記六方バルブ43は既知のものがそのまま使用できる。

なお第5図(a)は同装置において試料液ループ44に試料液を導入する時の六方バルブ43の切換え状態、第5図(b)はカラム40に試料を送液するために送液経路の途中に試料液ループ44を導入した時の状態を示している。

このような液体クロマトグラフィー装置は、微量成分を分離する場合や高純度の分離を行なう場合に好ましく用いられるが、かかる場合に試料液タンク45内の試料液がなくなるまで、六方バルブ43の経路の切換えを繰返して装置の連

続運転を行なうことができるので、試料液の有効な利用と装置の連続的な運転とが可能になるという効果がある。

#### (発明の効果)

本発明の装置によれば、液体クロマトグラフィー装置のカラムに液を供給する配管内を通過する気泡(気体粒子)の量を検出することができ、しかも検出する気泡量の設定値は所望に応じて選択できるので、あらゆる条件(カラムサイズ、配管サイズ、溶離液の種類及びその組成など)で使用される液体クロマトグラフィー用カラムの分離性能を低下させる程度の導入量を越える場合と、気泡混入は認められるものの装置の稼働に実質的に支障のない場合とを区別して、能率よくしかも分離性能の低下を招くことのない稼働を実施できるという効果がある。

また試料液タンクからの送液終了時や複数の溶離液タンクを切換えて大量に溶離液の送液を自動的に行なうような場合に、装置停止を不要とでき、工業的な規模で特定物質の回収等を行

なう場合に、工程管理上簡易でまた高い生産効率を実現できるという効果があり、特に工業的な規模での分取装置として用いられる場合の利益は極めて大きいものがある。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明よりなる液体クロマトグラフィー装置の気泡混入検出装置の構成概要一例を示した図、第2図<sup>(a),(b)</sup>は気泡混入検知に用いられるセンサの作用を説明するための図である。

第3図は本発明の液体クロマトグラフィー装置の実施例2の構成概要をフローチャートで示した図、第4図は同実施例3の構成概要をフローチャートで示した図、第5図(a),(b)は六方バルブを用いた場合の実施例4の構成概要をフローチャートで示した図、第6図は比較例の液体クロマトグラフィー装置の構成概要をフローチャートで示した図である。

- |             |             |
|-------------|-------------|
| 1: 配管       | 2: セル       |
| 3: 発光器      | 4: 受光器      |
| 5: 信号カウンタ回路 | 6: 信号メジャー回路 |

7 : オア回路

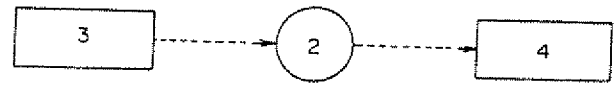
8 : サンプリングタイマー

9 : 出力調整器

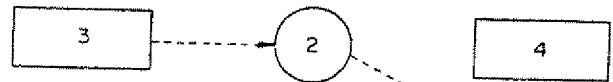
10 : アンド回路

第 2 図

代理人 本 多 小 平  
他 4 名

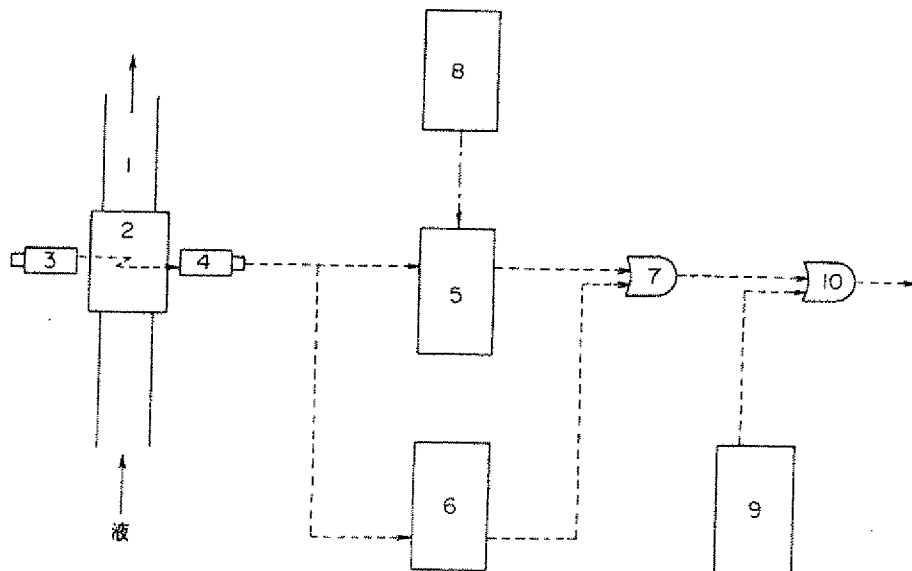


(a)



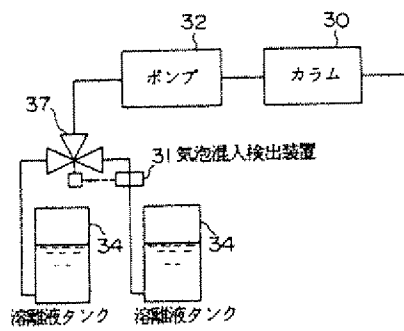
(b)

第 1 図

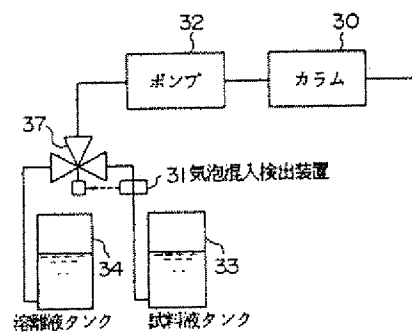




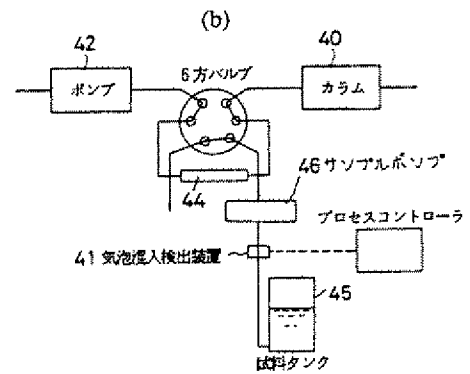
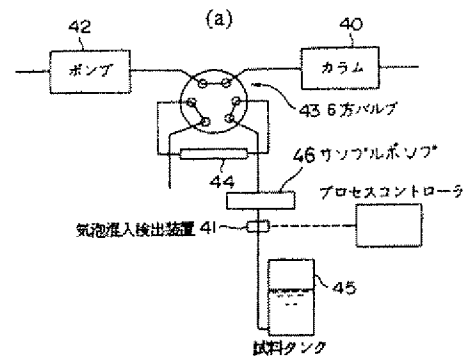
第 3 図



第 4 図



第 5 図



第 6 図

